

I. В. Кошель, М. М. Островський, О. І. Варунків, В. І. Попович
НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ДІАГНОСТИЦІ АСПІРИНОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ХВОРИХ
НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПОЄДНАНУ З НАЗАЛЬНИМ ПОЛІПОЗОМ

Івано-Франківський національний медичний університет

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ АСПИРИНОВОЙ
ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ, СОЧЕТАННОЙ С НАЗАЛЬНЫМ ПОЛИПОЗОМ

I. В. Кошель, Н. Н. Островский, А. И. Варункив, В. И. Попович

Резюме

Рутинная диагностика аспириновой триады (риносинусита и бронхиальной астмы, ассоциированных с непереносимостью аспирина) основана на клинических данных, поскольку у существующих методов лабораторной диагностики непереносимости ацетилсалициловой кислоты — низкая диагностическая значимость. Это связано с тем, что в их основу положены тесты, которые используются для диагностики аллергии, в то время как непереносимость ацетилсалициловой кислоты сегодня объясняется неиммунологическими механизмами, связанными с изменением метаболизма арахидоновой кислоты.

Цель работы: изучить возможности диагностики аспириновой гиперчувствительности у пациентов с хроническим риносинуситом, сочетанным с бронхиальной астмой, на основе определения уровня арахидоновой кислоты в конденсате выдыхаемого воздуха.

Материал и методы: В исследование включены 45 пациентов в возрасте от 25 до 65 лет с диагнозом аспириновая триада и 10 здоровых лиц. Всем пациентам проводилось исследование конденсата выдыхаемого воздуха для определения уровня арахидоновой кислоты с помощью аппарата ECoScreen (Erich JAEGER GmbH, Германия). Для оценки отличий между группами был проведен однофакторный дисперсный анализ с использованием критерия множественных сравнений Тьюки.

Результаты: Найдены достоверные отличия уровня арахидоновой кислоты в жирнокислотном спектре липидов конденсата выдыхаемого воздуха у здоровых лиц в сравнении с больными аспириновой триадой.

Выводы: Полученные результаты открывают возможности для разработки нового метода диагностики аспириновой гиперчувствительности у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой, основанного на определении содержания арахидоновой кислоты в конденсате выдыхаемого воздуха. В отличие от провокационных тестов с аспирином метод будет отличаться абсолютной безопасностью и не иметь противопоказаний к использованию.

Ключевые слова: аспириновая гиперчувствительность, бронхиальная астма, назальный полипоз, конденсат выдыхаемого воздуха, арахидоновая кислота.

Укр. пульмонолог. журнал. 2016, № 1, С. 29–32.

Кошель Іванна Василівна,
Івано-Франківський національний медичний університет
Кафедра оториноларингології, офтальмології
з курсом хірургії голови та шиї
Асистент кафедри
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Гордінського 3, кв. 19.
Тел. +38 050 3733688

NEW POSSIBILITIES IN DIAGNOSIS OF ASPIRIN
HYPERSENSITIVITY IN PATIENTS WITH ASTHMA
AND NASAL POLYPOSIS

I. V. Koshel, M. M. Ostrovskiy, O. I. Varunkiv, V. I. Popovych

Abstract

Routine diagnosing of aspirin triad (rhinosinusitis, asthma and aspirin hypersensitivity) is based on clinical evidence, since available laboratory tests for acetylsalicylic acid intolerance are of low diagnostic value. This is explained by the fact that all these tests use to detect allergy, while aspirin hypersensitivity is currently considered to be caused by non-immune mechanisms, associated with arachidonic acid metabolism disturbances.

Aim was to study the diagnostic possibilities of aspirin hypersensitivity detection in patients with chronic sinusitis and concomitant asthma, based on detection of arachidonic acid in exhaled air condensate.

Materials and methods. 45 patients 25 to 65 years old with diagnosis of aspirin triad and 10 healthy subjects were enrolled into study. All patients were tested for arachidonic level in exhaled air condensate, using ECoScreen device (Erich JAEGER GmbH, Germany). To reveal differences between study groups a single factor dispersion analysis, using Tukey criterion, was used.

Results. A significant differences of arachidonic acid concentration in fatty acid spectrum of exhaled air concentrate were revealed between study and control groups.

Conclusion. Data, generated in current study, open new possibilities in development of diagnostic method for aspirin hypersensitivity detection in patients with chronic polypous rhinosinusitis and asthma, based on determination of arachidonic acid in exhaled air condensate. In contrast to provocation aspirin test this method would be absolutely safe without any contraindications.

Key words: aspirin hypersensitivity, asthma, nasal polyposis, exhaled air condensate, arachidonic acid.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 1:29–32.

Ivanna V. Koshel,
Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of otorhinolaryngology, ophthalmology
and head and neck diseases
Research assistant
3, Hordynskogo str., apt. 15, 76000, Ivano-Frankivsk
Tel.: +38 050 3733688

Поліпозний риносинусит (ПР) є однією з найважливіших проблем оториноларингології. В останні роки відмічається значний ріст захворюваності як в абсолютних числах, так і в структурі загальної ЛОР захворюваності. Якщо розглядати структуру хворих, госпіталізованих в ЛОР стаціонар, то можна відмітити, що протягом останніх десятиліть приріст таких хворих складав 1,5–2 % в рік і досягнув 52 % [6]. В ЛОР-клініці ІФНМУ частка хворих на риносинусити протягом останніх років складає понад

50 % [10]. Поліпозний риносинусит часто стає відправним пунктом в розвитку бронхіальної астми, яка поряд з риносинуситом (РС) є однією з найпоширеніших хронічних хвороб респіраторної системи [9, 14, 5]. Поліпоз носа, поєднаний з бронхіальною астмою і непереносимістю аспірину носить назву «Аспіринова триада» або синдром Відаля чи Самтера [2, 15]. «Аспіринова триада» відома ще з 1911 р. [16]. Хронічний поліпозний риносинусит, як правило, передуює бронхіальній астмі. Пацієнт хворіє на риносинусит протягом кількох років до першого епізоду реакції, викликаній прийомом аспірину чи пре-

парату, що містить саліцилати. Реакція виникає впродовж кількох годин після прийому препарату, а бронхообструктивний синдром, що розвивається у таких хворих, може привести до розвитку астматичного статусу і навіть до летального наслідку [7]. Проблема діагностики та лікування РС та БА, асоційованих з непереносимістю аспірину за останні десятиріччя набула особливої гостроти і є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Ця група, досить часто поєднаних захворювань, відноситься до числа широко розповсюджених, має тенденцію до прогресивного і злоякісного перебігу. Постійно зростає кількість осіб, що отримують системну кортикостероїдну терапію та рівень їх інвалідизації.

Рутинна діагностика «аспіринового» характеру патології ґрунтується на клінічних даних, оскільки існуючі методи лабораторної діагностики непереносимості ацетилсаліцилової кислоти мають низьку діагностичну значимість [13]. Достатньо високу інформативність для клінічної діагностики має пероральний провокаційний тест [17]. Хворий приймає ацетилсаліцилову кислоту в наростаючих дозах від 10 мг в 1-й день до 640 мг на 7-й. Провокаційна проба є позитивною при появі наступних ознак: відчуття задухи, утруднення носового дихання, ринорея, сльозотеча, зниження ОФВ₁ на 15 % від вихідного рівня. Проте проведення даного тесту не є безпечним, оскільки у пацієнтів часто виникають виразні реакції, включно з розвитком астматичного статусу, тому його використовують лише в спеціалізованих стаціонарах і в основному для наукових досліджень.

Низький рівень інформативності та безпечності існуючих методів діагностики пов'язаний з тим, що в їх основу покладені тести, що використовуються для діагностики алергії. Проте при аспірин-асоційованому назальному поліпозі чи астмі визначна роль алергії до недавнього часу була сильно перебільшена. На сьогодні роль алергії у виникненні поліпозу носа досить сумнівна, оскільки у алергіків поліпоз носа зустрічається досить рідко. Гіперчутливість або непереносимість ацетилсаліцилової кислоти сьогодні пояснюється неімунологічними механізмами, оскільки визначити сенситілізацію до вказаного препарату ні при БА, ні при РС не вдається. Таку парадоксальну дію аспірину пов'язують із зміною метаболізму арахідонової кислоти. Згідно сучасних поглядів, АТ відноситься до групи метаболічних хвороб, а принципова позиція патогенезу полягає у генетично-детерміновану дефекті конститутивної циклооксигенази (ЦОГ-1) — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти. Як наслідок активується ліпооксигеназний шлях метаболізму, що супроводжується надлишковим синтезом лейкотрієнів та дисбалансом в продукції простагландинів, що відіграє визначальну роль у виникненні та прогресуванні патології. Під впливом аспірину, або інших НПЗП, що містять саліцилові похідні, поглиблюється ступінь метаболічних порушень, з розвитком їх «декомпенсації», що проявляється певними клінічними симптомами [3, 8, 4, 1].

З урахуванням нової концепції, був запропонований комп'ютерно-томографічний аспіриніновий тест, який дозволяє уникнути вказаних недоліків [12]. Після проведення КТ носа і приносових пазух в порожнину носа на

обидві нижні носові раковини шляхом інсуфляції вводиться по 5 мг порошку ацетилсаліцилової кислоти. Через 5 годин повторно проводиться СКТ в аналогічних умовах, причому тільки зони інтересу, що забезпечує мінімальне променеве навантаження на пацієнта. При наявності в обстежуваного аспіринової гіперчутливості, після провокаційного тесту товщина слизової порожнини носа збільшується на 3–5 мм, а ширина просвіту носових ходів відповідно, зменшується. При наявності риносинуситу іншої етіології після тесту з ацетилсаліциловою кислотою стан слизової оболонки не змінюється. Такий спосіб діагностики дає можливість встановити точний діагноз у 78 % хворих з підозрою на наявність аспіринової тріади, особливо до появи повного симптомокомплексу.

Мета роботи: вивчити можливості діагностики аспіринової гіперчутливості у пацієнтів із хронічним риносинуситом, поєднаним з бронхіальною астмою, на основі визначення рівня арахідонової кислоти в конденсаті видихуваного повітря.

Матеріал та методи

В дослідження включено 45 пацієнтів (30 жінок і 15 чоловіків) віком від 25 до 65 років з діагнозом аспіринової тріади (хронічний поліпозний риносинусит, бронхіальна астма, асоційовані з непереносимістю нестероїдних протизапальних препаратів). Усі пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі клінічної медицини Івано-Франківського національного медичного університету. Діагностику захворювання проводили на основі скарг пацієнтів, даних анамнезу захворювання, загальноклінічних методів обстеження (загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові), спірометрії, риноендоскопії, даних спіральної комп'ютерної томографії, зокрема СКТ тесту з аспірином. Контрольну групу склали 10 здорових осіб.

Всім пацієнтам, включеним у дослідження, проводилось дослідження конденсату видихуваного повітря для визначення рівня арахідонової кислоти [11]. Збір конденсату видихуваного повітря (КВП) проводиться в ранковій годині, після дворазового ополіскування ротової порожнини водою. Для збору КВП використовується апарат ECoScreen (Erich JAEGGER GmbH, Німеччина) (<http://www.medsystems.ru/jaeger.ecoscreen.turbo/index.shtml>), забезпечений клапанною системою, яка дозволяє здійснювати вдих з навколишнього середовища, а видих — в пристрій з конденсацією парів, тобто клапан не дозволяє змішуватися вдихуваному і видихуваному повітрю. Двосторонній клапан використовується також як уловлювач слини. Метод ґрунтується на так званому принципі протитечі. Речовини охолоджуються приблизно до -10°C .

Збір проводиться протягом 10 хв в сидячому положенні і спокійному диханні обстежуваного з середньою частотою 15 за хв. Для виключення носового дихання використовуються спеціальні кліпси для носа. Пробірки з матеріалом негайно заморожуються в морозилці при температурі -70°C . Зібрані зразки зберігаються при даній температурі до проведення аналізів не більше 1 місяця. Кількісні рівні арахідонової кислоти визначали методом ІФА за допомогою тест-систем Uscn Life Science Inc. Wuhan (США) згідно з прикладеними інструкціями

([http://www.uscnk.com/manual/ELISA-Kit-for-Arachidonic-Acid-\(AA\)-E91098Hu.pdf](http://www.uscnk.com/manual/ELISA-Kit-for-Arachidonic-Acid-(AA)-E91098Hu.pdf)).

Для оцінки відмінностей між групами був проведений однофакторний дисперсний аналіз (фактор група: фіксований) з наступним використанням критерію множинних порівнянь Тьюки при рівні значимості 0,05.

Результати та обговорення

При вивченні анамнезу у 25 (55,5 %) із 45 пацієнтів була діагностована маніфестна гіперчутливість до аспірину чи інших нестероїдних протизапальних середників (диклофенак, індометацин). Для підтвердження діагнозу у всіх досліджуваних пацієнтів (25 із встановленим клініко-анамнестичним методом діагнозом та 20 пацієнтів з відсутністю значимих даних в анамнезі на гіперчутливість до аспірину) було проведено СКТ аспіриновий тест. Позитивний аспіриновий тест отримано у всіх із 45 відібраних пацієнтів (100 %). Всі вони перенесли дослідження задовільно. Приблизно через 1,5–2 години після інсуфляції аспірину посилювались явища назальної обструкції, в кількох випадках (7 пацієнтів) розвинулась ринорея. Дані симптоми набували максимуму на 5–6 годині після інсуфляції аспірину, після чого поступово, без додаткового лікування регресували.

Таким чином, у всіх пацієнтів, включених у дослідження була достовірно діагностована аспіринова триада: хронічний поліпозний риносинусит, бронхіальна астма, асоційовані з непереносимістю нестероїдних протизапальних препаратів

Відповідно до сучасної концепції етіопатогенезу захворювання, як наслідок зниження функції ЦОГ-1 блокується ланцюг метаболізму ненасичених жирних кислот, в першу чергу — арахідонової. Будь-який блок характеризується тим, що всі продукти до рівня блокування не беруть участь в метаболізмі, що, в свою чергу, призводить до їх накопичення в організмі. В контексті проблеми, що розглядається, йдеться зокрема про арахідонову кислоту, оскільки саме вона є субстратом для конститутивної ЦОГ.

На першому етапі дослідження визначення рівня арахідонової кислоти в жирнокислотному спектрі ліпідів

конденсату повітря, що видихається проведено у 10 здорових осіб. Її кількість у досліджуваному матеріалі невелика і становить $(1,5 \pm 0,3)$ нг/мл ($n = 10$).

Результати проведеного нами аналізу у пацієнтів дослідної групи показали достовірне збільшення концентрації арахідонової кислоти при даній недозі. Вміст арахідонової кислоти в жирнокислотному спектрі ліпідів конденсату повітря, що видихається у хворих на поліпозний риносинусит, поєднаний з бронхіальною астмою, асоційовані з аспіриною гіперчутливістю становив $(5,03 \pm 0,6)$ нг/мл порівняно з $(1,5 \pm 0,3)$ нг/мл в групі здорових ($p < 0,05$). Отримані значення величин вмісту арахідонової кислоти в конденсаті повітря, котре видихається, що з найбільшою ймовірністю відображає порушення її метаболізму та накопичення при хронічному поліпозному риносинуситі в комбінації з бронхіальною астмою, що й свідчить про наявність аспіринової непереносимості.

Таким чином, запропонований новий об'єктивний метод діагностики непереносимості аспірину у пацієнтів, хворих на хронічний поліпозний риносинусит, бронхіальну астму чи їх поєднання, концептуальною основою якого є розуміння етіопатогенезу як метаболічного захворювання. Метод вигідно вирізняється від існуючих високою інформативністю та безпекою.

Висновки

При хронічному поліпозному риносинуситі, асоційованому з непереносимістю аспірину рутинна діагностика заснована на клінічних даних, оскільки існуючі методи лабораторної діагностики непереносимості ацетилсаліцилової кислоти мають низьку діагностичну значимість, а використання перорального провокаційного тесту пов'язане з високим ризиком ускладнень.

У хворих на хронічний поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, спостерігається достовірне підвищення рівня вмісту арахідонової кислоти в конденсаті видихуваного повітря, що у світлі «метаболічної» концепції етіопатогенезу створює передумови для розробки нового методу діагностики аспіринової гіперчутливості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аспіринова триада: гено-фенотипові особливості [Текст] / В. І. Попович, М. М. Островський, Р. М. Фіщук, О. І. Варунків // Вісник наукових досліджень. — 2012. — № 2. — С. 45–47.
2. Bachert, C. Современная диагностика и лечение синусита и полипоза носа [Текст] / C. Bachert, K. Hormann, R. Mosges // Ринология. — 2004. — № 1. — С. 47–66.
3. Аспіринова триада, як метаболічне захворювання [Текст] / В. І. Попович, Л. Є. Ковальчук, Г. М. Єрстенюк та ін. // ЖВНГХ. — 2009. — № 2. — С. 76–86.
4. Аспіринова триада: нові погляди на етіопатогенез і діагностику [Текст] / В. І. Попович, І. В. Кошель, П. Ф. Дудій та ін. // Ультразвукова перинатальна діагностика. — 2010. — № 30. — С. 153–154.
5. Диденко, В. І. Хронические риносинуситы и бронхиальная астма. Проблемы реабилитации больных [Текст] / В. І. Диденко, А. Д. Гусаков, В. В. Диденко // Матеріали X з'їзду оториноларингологів. — Судак, 2005. — С. 90–91.
6. Заболотний, Д. І. Основні показники діяльності ЛОР-служби України [Текст] — Київ, 2005.
7. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей [Текст] / Под. ред. Р. М. Хайтова // Москва: МЕД прес-информ, 2002. — 254 с.
8. Кошель, І. В. Біохімічний фенотип хворих на «аспіринову триаду» [Текст] / І. В. Кошель, Г. М. Єрстенюк, В. І. Попович // Клінічна генетика і перинатальна діагностика. — 2013. — № 1. — С. 96–98.
9. Нейко, Є. М. Бронхіальна астма: клініко-генетичні аспекти патогенезу, діагностики лікування, профілактики [Текст] / Є. М. Нейко, Н. В. Чернюк, Л. Є. Ковальчук // Київ: Здоров'я, 2003. — 166 с.

REFERENCES

1. Popovych VI, Ostrovskyy MM, Fishchuk RM, Varunkiv OI. *Aspirynova triada: geno-fenotypovi osoblyvosti* (Aspirin triad: genotypic and phenotypic features). *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2012;No 2:45–47.
2. Bachert C, Hormann K, Mosges R. *Sovremennaya diagnostika i lecheniye sinusita i polipoza nosa* (Modern diagnostics and treatment of sinusitis and nasal polyposis). *Rynologiya*. 2004;No 1:47–66.
3. Popovych VI, Kovalchuk LYe, Yesternyuk GM, et al. *Aspirynova triada, yak metabolichne zakhvoryuvannya* (Aspirin triad as metabolic disease). *ZHVGKH*. 2009;No 2:76–86.
4. Popovych VI, Koshel IV, Didiy PF, et al. *Aspirynova triada: novi poglyady na etiopatogenez i diagnostyku* (Aspirin triad: new views on etiopathogenesis and diagnostics). *Ultrazvukova perynatalna diafnostyka*. 2010;No 30:153–154.
5. Didenko VI, Gusakov AD, Didenko VV. *Khronicheskiye rinosinusity i bronkhialnaya astma. Problemy reabilitatsii bolnykh* (Chronic rhinosinusitis and asthma. Problems of rehabilitation of patients). *Materialy X zyzdu otolaryngologiv*. Sudak. 2005:90–91.
6. Zabolotnyy DI. *Osnovni pokaznyky diyalnosti LOR-služby Ukrainy* (Main activity indicators of Ukrainian otolaryngology service). Kyiv. 2005.
7. Khaitov RM. *Klinicheskaya alergologiya: Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachev* (Clinical allergology: a guidelines for practitioners). Moscow: MED pres-inform. 2002:254 p.
8. Koshel IV, Yesternyuk GM, Popovych VI. *Biokhimichnyy fenotyp khvorykh na aspirynovu triadu* (The biochemical phenotype of patients with "aspirin triad"). *Klinichna genetyka i perynatalna diafnostyka*. 2013;No 1:96–98.

10. Попович, В. І. Аналіз госпіталізованої запальної патології додаткових пазух носа [Текст] / В. І. Попович, І. В. Бачинський, В. М. Ванченко // ЖВНГХ. — 2004. — № 5. — С. 57–58.
11. Спосіб діагностики аспіринової гіперчутливості у хворих на бронхіальну астму шляхом визначення функціонального стану метаболізму арахідонової кислоти [Текст] / В. І. Попович, М. М. Островський, О. І. Варунків, І. В. Кошель // Патент № 100487 від 25.12.2012, Бюл. № 24.
12. Спосіб діагностики непереносимості аспірину у хворих з поліпозним риносинуситом [Текст] / В. І. Попович, В. М. Рижик, П. Ф. Дудій та ін. // Патент № 78328 від 15.12.2006, Бюл. № 12.
13. Спосіб діагностики непереносимості ацетилсаліцилової кислоти in vitro у хворих на бронхіальну астму [Текст] / Ф. Й. Новосад, Л. С. Когосова, І. А. Козачук, О. Ю. Марков // Патент № 10065 від 30.09.1996.
14. Хронический бронхит и бронхиальная астма. Некоторые аспекты подготовки к хирургическим вмешательствам [Текст] / Г. И. Гарюк, А. М. Шевченко и др. // ЖВНГХ. — 2004. — № 3. — С. 27–28.
15. Hamilos, D. L. Non infectious sinusitis [Text] / D. L. Hamilos // Allergy Clin. Immunol. Int. — 2001. — Vol. 13. — P. 27–32.
16. Samter, M. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration to its pathogenesis [Text] / M. Sampter, R. F. Beers // Ann. Intern. Med. — 1968. — Vol. 69. — P. 975.
17. Stevenson, D. D. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs [Text] / D. D. Stevenson // J. Allergy Clin. Immunol. — 1984. — Vol. 74. — P. 617.
9. Neyko YeM, Chernyuk NV, Kovalchuk LYe. *Bronkhialna astma: kliniko-genetychni aspekty patogenezu, diagnostyky, likuvannya, profilaktyky* (Bronchial asthma: clinical and genetic aspects of pathogenesis, diagnosis, treatment, prevention). Kyiv: Zdorovya. 2003:166 p.
10. Popovych VI, Bachynskyy IV, Vanchenko VM. *Analiz hospitalizovanoj zapalnoj patologiji dodatkovykh pazukh nosa* (Analysis of hospitalized general pathology of paranasal sinuses). ZHVNGKH. 2004;No 5:57–58.
11. Popovych VI, Ostrovskyy MM, Varunkiv OI, KosheI IV. *Sposib diagnostyky aspirynovoyi giperchutlyvosti u khvorykh na bronkhialnu astmu shlyakhom vyznachennya funktsionalnogo stanu metabolizmu arakhidonovoyi kysloty*. Patent № 100487 від 25.12.2012, Byul. № 24 (Method of aspirin hypersensitivity diagnosis in patients with asthma by identifying the functional state of the metabolism of arachidonic acid. Patent № 100487 from 25.12.2012, Bulletin № 24).
12. Popovych VI, Ryzhyk VM, Dudiy PF, et al. *Sposib diagnostyky neperenosymosti aspirynu u khvorykh z polipoznym rynosynusytom*. Patent № 78328 від 15.12.2006, Byul. № 12 (Method of diagnosis of intolerance to aspirin in patients with polypous rhinosinusitis. Patent № 78328 from 15.12.2006, Bulletin № 12).
13. Novosad FY, Kogosova LS, Kozachuk IA, Markov OYu. *Sposib diagnostyky neperenosymosti atsetylsalitsylovoj kysloty in vitro u khvorykh na bronkhialnu astmu*. Patent № 10065 від 30.09.1996 (Method of diagnosis of aspirin intolerance in vitro in patients with asthma. Patent № 10065 from 30.09.1996).
14. Garyuk GI, Shevchenko AM, et al. *Khronicheskij bronhit i bronkhialnaya astma. Nekotoryye aspekty podgotovki k khirurgicheskim vmeshatelstvam* (Chronic bronchitis and asthma. Some aspects of preparation for surgical procedures). ZHVNGKH. 2004;No 3:27–28.
15. Hamilos DL. Non infectious sinusitis. Allergy Clin. Immunol. Int. 2001;13:27–32.
16. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration to its pathogenesis. Ann. Intern. Med. 1968;69:975.
17. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J. Allergy Clin. Immunol. 1984;74:617.